ALLGEM. POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
(Direktor: Prof. EGGER)
AUS DEM NERVENAMBULATORIUM
(Leitender Arzt: Prof. R. BING)

Kritisches zur Frage des toxämischen Moments in der Aetiologie des epileptischen Krampfanfalles

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

JANKEL SCHULMANN
aus Smilten (Lettland).

EDITIONS «ALSATIA» SAINT-LOUIS
1927

ALLGEM. POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
(Direktor: Prof. EGGER)
AUS DEM NERVENAMBULATORIUM
(Leitender Arzt: Prof. R. BING)

Kritisches zur Frage des toxämischen Moments in der Aetiologie des epileptischen Krampfanfalles

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

JANKEL SCHULMANN

aus Smilten (Lettland).

EDITIONS «ALSATIA» SAINT-LOUIS
1927

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546707_0127

Trotz der in neuerer Zeit sich mehrenden pathologisch-anatomischen Befunde bei genuiner Epilepsie ist für das Zustande kommen des einzelnen Krampfanfalles eine histologische Erklärung nicht gegeben worden; denn die frischen Anomalien in der Gehirnrinde von im Anfalle gestorbenen Epileptikern werden heute fast allgemein als Folgezustände der epileptischen Anfälle und der durch sie bedingten Zerfallsvorgänge nervöser Elemente aufgefasst.

Die Misserfolge der morphologischen Forschung gaben die Veranlassung, in humoralen Veränderungen die Ursache der Krankheit zu suchen. Diesen neuen Weg bahnte Krainsky, dem wir die ersten umfassenden Stoffwechseluntersuchungen verdanken. Er stellte Stoffwechselversuche an 13 Patienten in der Dauer von 110 bis 112 Tagen an und gelangte zu folgenden Schlüssen: 1. Die Urinmenge ändert sich nicht unter der Einwirkung der Anfälle. 2. Das Körpergewicht nimmt ab. 3. Keine Albuminurie. 4. Eine konstante Beziehung zwischen den Anfällen und der Ausscheidung von Stickstoff, Harnstoff ist nicht nachzuweisen. Es gelang ihm bei Kaninchen häufig durch Injektion von Blut, das während der Anfälle der Epileptiker entnommen war, typische, epileptische, periodisch wiederkehrende Anfälle zu erzeugen. Er nimmt daher an, dass während der Anfälle ein Körper ausgeschieden werde, der sowohl giftige Eigenschaften, als auch Fermentwirkungen besitzen müsse, da, wie erwähnt, noch nach längerer Zeit beim Versuchstiere spontane Krämpfe auftreten. Die Harnsäure bilde durch Aufnahme einesWassermoleküls aus dem Harnstoff einen Körper, das karbaminsaure Ammon, dessen krampferzeugende Wirkung schon Nencki und Pavlow angegeben hatten. Krainsky hebt dabei die geringe Stabilität dieser Substanz hervor, die bald in Kohlensäure übergehe, welche die Somnolenz und ähnliche «urämische» Symptome erzeuge, bald im Harnstoff, und zwar unter Einwirkung der epileptischen Anfälle; diese geringe Stabilität schütze den Organismus vor sonst unvermeidlichem Tode. Die Epilepsie ist also nach diesem Autor eine periodische Intoxikation mit karbaminsaurem Ammon.

Dieser Theorie, dass die Karbaminsäure die epileptischen Anfälle hervorrufe, stellte Donath eine andere gegenüber. Er hat eingehende chemische und mikroskopische Untersuchungen mit dem Blute und derCerebrospinalflüssigkeit von Epileptikern angestellt, gefunden, dass diese Flüssigkeiten in der Regel Cholin enthalten, und ferner durch Tierexperimente sich davon überzeugt, dass das

Cholin heftige Konvulsionen zu erzeugen imstande ist und bei der Auslösung des epileptischen Krampfanfalles wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielt.

Nachdem sich einmal die Anschauung von einer toxischen Entstehung der Epilepsie Bahn gebrochen hatte, fing man an, dem Blute der Epileptiker als dem Träger des Giftstoffes eine grössere Aufmerksamkeit zu schenken.

Bevor ich auf die Frage der toxischen Eigenschaften des Epileptikerserums eingehe, seien noch kurz einige Untersuchungen über Autointoxikation bei der Epilepsie erwähnt.

So nimmt Haig an, dass die Epilepsie in vielen Fällen, ebenso wie die Migräne, durch ein Zurückhalten von Harnsäure im Blute bedingt sei. Diese führen zur Verengerung der kleinen Hirngefässe und zu vermehrtem Blutdruck und dadurch zu Anfällen. Vor dem Anfall sei im Urin der Harnstoff vermindert, während desselben vermehrt.

Voisin und Person haben Harn von erwachsenen Frauen, die an genuiner Epilepsie litten, einigen Meerschweinchen injiziert und kamen zum Schluss, dass vor dem Anfalle eine Hypotoxicität besteht, weil in dieser Periode Toxine, noch unbekannter Art, im Körper zurückgehalten werden, nach den Anfällen eine Hypertoxicität, und führen das zurück auf eine Autointoxikation bei besonders prädisponiertem Nervensystem.

Auch Marchand, der die gastrointestinale Autointoxikation beschuldigt, verlangt ein kongenital prädisponiertes Nervensystem.

Binswanger ist der Ansicht, dass die Anhäufung giftiger Substanzen im Blute eine Folge der durch pathologische Nervenreize veränderten Arbeitsleistung der zetralen Nervenzelle sei, während durch die Entladung eine Entfernung dieser Toxine stattfinde.

Kauffmann streitet die Bedeutung des Cholins für die Pathologie und Aetologie der Epilepsie ab, wie es Donath angenommen hat, weil er es in der Lumbalflüssigkeit von Epileptikern nicht gefunden hat. Sollte es trotzdem darin vorhanden sein — meint er — so dürfte es sich nur um Mengen handeln, deren Nachweis in exact chemischer Weise nicht möglich ist. Doch nimmt er an, dass, allerdings recht verwickelte Stoffwechselstörungen (Autointoxikationen) die Ursache für die epileptischen Erscheinungen bilden.

Bolten hat im Laufe von 7 Jahren ununterbrochen Versuche angestllt und kam zur Ueberzeugung, dass die Epilepsie eine Vergiftung mit normalen Stoffwechselprodukten sei, die durch Hypofunktion der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen nicht genug entgiftet würden; die bei echter Epilepsie in der Gehirnrinde gefundenen Abweichungen seien entschieden nicht die Ursache der Krankheit, sondern sekundär: sie würden durch die Intoxikation verursacht.

Auch Weber, Ferrani, De Fleury, Masoin, Moore, Guido und in letzter Zeit Di Gaspero haben den epileptischen Anfall auf eine Autointoxikation zurückgeführt.

Doch hat auch diese Theorie viele Gegner.

Roncoroni hat Meerschweinchen Harn von Epileptikern injiziert und fand, dass der Urin Epileptischer nicht giftiger ist, als derjenige Gesunder. Nur in wenigen Fällen war die Giftigkeit vermehrt. Die Frage, ob die nachgewiesene, etwas gesteigerte Toxicität des Harns als Ursache der Anfälle zu deuten ist, hat, nach seiner Meinung, wenig Aussichten auf eine Lösung im positiven Sinne, solange die Beziehungen des toxischen Harns und Blutes zu den Anfällen noch so diskutabel sind und die Giftstoffe selbst noch nicht rein erhältlich sind.

Hoppe betont, dass alle Theorien, welche die Ursache der epileptischen Anfälle in einem bestimmten Stoffwechselgift (Cholin, Aceton, Harnsäure, usw.) vermuten, sich bisher als trügerisch erwiesen haben. Ebenso wie nach Binswanger die Ursachen der Epilepsie sehr verschieden sein können, ebenso mannigfaltig sind die Ursachen der einzelnen epileptischen Anfälle, ebenso verschieden die Gifte, welche bei einem epileptisch veränderten Nervensystem den Anlass zu Krampfanfällen geben können. Der Organismus schützt sich gegen die ständig im Darm sich bildenden giftigen Stoffe durch mehrere Drüsen, welche — wie Combe ausführt — gewissermassen vier Verteidigungslinien bilden. 1. Die Darmepithelien (und die Verdauungssäfte). 2. Die Leber. 3. Die sogenannten antitoxischen Drüsen (z. B. Schilddrüse, Nebennieren) 4. Die Ausscheidungsorgane (Nieren, Haut usw.). Sind an einer dieser verschiedenen Stellen Schäden vorhanden, so können Gifte zur Resorption und Wirkung gelangen, welche bei einem Epileptiker zu Anfällen Anlass geben können.

Die Untersuchungen von Rhode haben erwiesen, dass eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung vor dem Anfall, welche Haig angegeben und im Sinne einer krampferregenden Retention gedeutet hat, nicht besteht, und dass die wirklich stattfindende postparoxysmale Steigerung der Harnsäureproduktion auf das Zugrundegehen der, während deî Anfalls vermehrten Leukocyten zurückgeführt werden kann. Die letzte Annahme wurde von Tintemann einer Kritik unterzogen; denn die Leukocytose soll bei allen Epileptikern entsprechend der Intensität der Insulte auftreten, dagegen besteht die vermehrte Bildung der Harnsäure nur in manchen Fällen, kann aber auch nach den leichten Anfällen in ausgedehntem Masse zum Vorschein kommen.

Curneo spricht sich gegen die Annahme einer ammoniakalischen Intoxikation bei der Epilepsie aus; Handelsmann und Cesari — gegen den Befund von Cholin in Spinalflüssigkeit.

Doch sind viele Wahrnehmungen und Tatsachen vorhanden, welche, wenn sie auch an sich selbst keinen überwiegenden Einfluss auf das Wahrscheinlichmachen des toxischen Ursprungs der Epilepsie besitzen, doch alle ein Glied bilden in der langen Kette der Gründe, die alle zusammengenommen zum Schlusse wohl die Ueberzeugung befestigen müssen, dass bei der genuinen Epilepsie die Einwirkung toxischer Substanzen eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Mit dem Studium der Toxicität des Epileptikerserums hat sich C e n i eingehend beschäftigt. Schon im Jahre 1900 konnte er über eigentümliche teratologische Wirkungen Mitteilung machen, die beim Hühnchenembryo nach Injektion geringer Mengen von Epileptikerblut zustande kommen. Er fand, dass das Epileptikerblut toxische, vom Körper selbst hervorgebrachte Stoffe enthält, die einen schädlichen Einfluss auf die Entwicklung des Embryos haben.

Sobald der Nachweis von toxischen Substanzen im Blute der Epileptiker erbracht war, lag es im Hinblick auf die modernen bluttherapeutischen Bestrebungen nahe, eine Immunisierung gegen Epilepsie oder eine Therapie des Leidens durch Injektion von Blutserum Epileptischer zu versuchen.

Derartige Versuche hat wiederum C e n i in grösserem Massstabe angestellt.

Er ging von einem zu jener Zeit fast allgemein anerkannten und von ihm selbst verteidigten Begriffe aus, dass die Aetiologie der Epilepsie mit einem toxischen Prinzip endogenen Ursprungs innig zusammenhängt, und beschäftigte sich mit der Frage, ob diesem Gifte auch noch die Fähigkeit zukomme, im Organismus, in dem es verarbitet wird, gleichzeitg auch heilbringende und immunisierende Stoffe zu erzeugen, so wie es bei den Toxinen mikrobischer Natur der Fall ist. Im Jahre 1898 hat er 6 Epileptikern, das von andern Epileptikern durch Blutentziehung gewonnene Serum injiziert, und bekam keine befriedigenden Resultate. In zwei Fällen brachten die Serum-Injektionen sogar Symptome hervor, welche ganz den Charakter wahrer akuter Vergiftungen hatten. Das bewies, dass keine antitoxischen Stoffe im wahren Sinne des Wortes enhalten sind, d. h. Stoffe, die, wenn auch in kleinen Dosen injiziert, die Eigenschaft haben, als therapeutische Substanzen zu wirken; aber statt dessen lieferten sie den Beweis der Gegenwart eines besondern Giftes im Blute des Epileptikers. Jetzt wandte C e n i seine Aufmerksamkeit dem Gifte zu. Die Resultate seiner Experimente sind folgende: 10 Epileptikern wurde Serum teils anderer Epileptiker, teils aus ihrem eigenen Blute genommen, injiziert. Die Menge des eingespritzten Serums betrug im ersten Monat im ganzen 10 bis 50 ccm in den folgenden wurden bis 100 ccm angewandt. In zwei Fällen trat eine Verschlimmerung ein, in zwei andern totale Heilung, in sechs anderen bedeutende Verbesserung der Psyche

und des Körpergewichts. Am günstigsten wurden Fälle erworbener und noch nicht lange bestehender Epilepsie von den neuen Heilverfahren beeinflusst.

Um die Natur und den Wirkungsmechanismus der im epileptischen Serum enthaltenen aktiven Kräfte auseinanderzusetzen, hat er eine Reihe von Kontrollversuchen unternommen, und injizierte anderen Epileptikern das Serum von normalen Menschen. Das Resultat war, dass die Versuche keine, weder positive noch negative Reaktion zeigten. Daraus folgt, dass die Eigentümlichkeit, den Allgemeinzustand und die spezifischen krankhaften Aeusserungen zu beeinflussen, dem Serum der Epileptiker zukomme, nicht dem menschlichen Serum im Allgemeinen. Das Serum von einem Epileptiker entzogen und zwei anderen injiziert, zeigte ganz verschiedene und entgegengesetzte Resultate, die Ursache dafür sucht C e n i in inneren individuellen Bedingungen des Epileptikers dem man injizierte. Er nimmt an, im Blute seien zwei Toxine: en freies, das Schuld sei an den anfänglichen Reaktionserscheinungen nach der Einspritzung, und ein an feste Bestandteile gebundenes Toxin, das therapeutische Eigenschaften habe, das erst ausserhalb bei der Serumgewinnung frei werde.

C e n i wollte ferner untersuchen, ob das Blutserum von Epileptikern imstande sei, im Tierorganismus Wirkungen hervorzurufen, welche der auslösenden Tätigkeit eines der beiden Prinzipien, des toxischen oder therapeutischen zuzuschreiben seien. Er hat eine Anzahl Kaninchen gegen das Blutserum des Epileptikers immunisiert und dann versucht, wie das Blutserum dieser Tiere auf Epileptiker direkt wirke. Nun zeigte sich, dass schon 0,5 ccm dieses Serums Erscheinungen lokaler Reaktion hervorrief, bestehend in einer mehr oder weniger starken Schwellung der Injektionstelle, die dann wie erysipelatös aussieht und mehrere Tage bestehen bleibt, dass dagegen die Injektion von 2 bis 3 ccm ausser lokalen auch Erscheinungen allgemeiner Reaktion hervorrief, welche die Charaktere der Spezifität annahmen, und in einer Temperatursteigerung bis auf 39° und mehr, in einem charakteristischen Verwirrungszustand, der zwei, drei und mehr Tage andauern konnte, bestanden. Bei Injektion von Epileptikerserum auf andere Epileptiker waren die Intoxikationserscheinungen nicht konstant, dagegen von Serum geimpfter Tiere stets konstant und schwerer als im ersten Falle. Das Serum normaler Kaninchen übte keine toxische Wirkung aus. Das Serum von Kaninchen, die mit dem Blutserum normaler Menschen geimpft waren, zeigten gewisse toxische Eigenschaften, die im Grossen und Ganzen beim gewöhnlichen cytotoxischen Serum sich finden und auf eine lokale Reaktion beschränkt sind, die auch viel weniger intensiv ist, als in den früheren Fällen, doch beobachtete er weder einen charakteristischen Verwirrungszustand, noch eine Zunahme der Krampfanfälle. Auch hat er nicht-epileptischen Individuen Epileptikerserum und Serum

der mit Epileptikerserum geimpften Kaninchen injiziert, und negative Resultate erhalten. Auf Grund dieser Beobachtungen behauptet Ceni, dass das Epileptikerserum Tieren injiziert imstande ist, durch die Reaktion ihrer Organismus einen Körper zu produzieren, der eine toxische und nur für Epileptiker spezifische Wirkung hat, ein Autocytotoxin. Die Autocytotoxine entstehen im Organismus ähnlich wie die Cytotoxine im Allgemeinen.

Nach seinen Ansichten dürften wohl beim Epileptiker die zellulären Elemente (nervöse und Stoffwechselelemente im Allgemeinen), welche den anatomischen Sitz der Epilepsie repräsentieren sollen, sehr leicht unter anormalen, uns unbekannten, besonderen Bedingungen der Phagolyse anheimfallen und von den Phagocyten aufgenommen und zerstört werden. Unter dem Einflusse dieser fortdauernden physiopathologischen Autophagocytose würde der Organismus Gifte für seine eigenen Zellen produzieren, d. h. Gifte, die eine spezifische Wirkung auf jene nervösen und Stoffwechselelemente im Allgemeinen haben und die Erscheinungen der Autointoxikation hervorrufen würden.

Das Autocytotoxin bestehe aus zwei Elementen: Alexin und Antikörper oder «Substance sensibilisatrice». Das Cytotoxin in den Organismus anderer Tiere injiziert, habe die Eigenschaft der natürlichen Cytotoxine seine Toxicität zu erhöhen.

Um die Natur des aktiven im Serum des Epileptikers und im cytotoxischen Serum der geimpften Tiere enthaltenen Prinzips besser zu bestimmen, hat Ceni eine neue Versuchsreihe geschaffen, indem er das cytotoxische Serum vor der Injektion auf eine Temperatur von 56° erwärmte. Die mit dieser Einspritzung gewonnenen Resultate waren immer die gleichen, wie bei den ersten Versuchen, es zeigte sich, dass das aktive Prinzip der Wärme widerstrebt. Daher nahm er an, dass die Vergiftungserscheinungen durch eine Substanz hervorgerufen sind, die ihrer Natur nach der «Substance sensibilisatrice» entspricht.

Als Gegenprobe hat Ceni das Epileptikerserum auf 56° erwärmt und bekam negative Resultate, und daher nimmt er an, dass die Phänomene der spezifischen Vergiftung, welche man bei den Epileptikern nach Injektion von Serum, sowohl anderer Epileptiker als auch von mit Epileptikerserum geimpften Tieren beobachtet hat, nicht auf eine neue Quantität von Cytotoxin, das man in den Organismus gebracht hat, zurückzuführen sind, sondern auf die «Substance sensibilisatrice» jenes Cytotoxins, welche die epileptogenen Elemente gegen das schon im Epileptiker zirkulierende Alexin empfindlich macht.

Das Epileptikerserum hat nach Ceni, wie schon erwähnt, auch ein curatives Prinzip. Dasselbe Epileptikerserum, wiederholt einigen Epileptikern injiziert, hat, statt einer Zunahme der Krankheitserscheinungen, eine Verminderung oder vollständige

Aufhebung derselben zur Folge. Die gewonnenen Resultate brachten ihn zur Annahme, dass im Blute des Epileptikers noch ein Antiautocytoxin zirkuliere, welches das Alexin lähme, also den Antagonisten des epileptogenen Toxins, d. h. ein therapeutisches Prinzip darstellte. Dieses Antitoxin befinde sich im Blute, wie oben erwähnt, im latenten Zustande an die zelligen Elemente des Blutes gebunden, von denen es durch einen phagocytischen Prozess losgelöst werde. Zu dieser Annahme kam Ceni nach Versuchen, die er mit cytotoxischem Serum gemischt mit epileptischem Serum angestellt hat. Die Dosis von 10 ccm des epileptischen Serums genügt, um mehr als die Hälfte der spezifischen toxischen Kraft von ½ ccm artefiziellen cytotoxischen Serums zu neutralisieren.

Das Verfahren von Ceni wurde von vielen nachgeprüft, dabei kamen manche, wie: Wende, Mazzei, Galdi und Tarugi, De Buck, u. a. zu positiven Resultaten, dagegen Roncoroni, Sala und Rossi, Gertartzy, Catola, Schuckmann, zu negativen Resultaten.

Wende hat Versuche angestellt an 12 Epileptikern männlichen Gesclechts im Alter von 23 bis 60 Jahren. Er hat die Bromkur ganz plötzlich entzogen und darauf hin kam eine rapide Zunahme der Krampfanfälle, die sich bei einzelnen Patienten zu einem Status epilepticus steigerten. Zu den Injektionen hat er fremdes Serum benutzt, nur in drei Fällen versuchte er mit dem eigenen Serum zu behandeln. Ein Sinken der Körpertemperatur auf 36°, 35°, ja auf 34°, wie von Ceni beobachtet wurde, hat er bei seinen Messungen nur in einem Falle gefunden. Aus seinen Zusammenstellungen ist ersichtlich, dass durch die Serumbehandlung bei der Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Reduktion der Krampfanfälle, ihrer Zahl nach erzielt wurde, und dass diese, was von besonderer Wichtigkeit ist, auch eine Zeit lang nach dem Aussetzen der Seruminjektion anhielt, es bedeutet das einen fundamentalen Unterschied gegenüber der Wirkungsweise der Brompräparate, bei deren Aussetzen fast momentan, die Zall der Krampfanfälle in die Höhe zu schnellen pflegt. Ein Aenderung derselben, ihrer Form, ihrer Dauer und ihrem Verlaufe nach, hat er ebensowenig wie ein völliges Ausbleiben derselben feststellen können, wie es Ceni angeblich beobachtet hat. Gewichtszunahmen von 2 bis 2½ kg gegenüber dem ursprünglichen Gewicht waren fast bei allen Kranken zu verzeichnen. Auch war eine Steigerung des Appetits nicht zu verkennen. In zwei Fällen hat er Verschlechterung des Zustandes beobachtet.

Mazzei veröffentlichte die an 5 Kranken mit alter Epilepsie gewonnenen Resultate, welche ermutigend genannt werden müssen. In vier Fällen war die Besserung eine merkenswerte und auch scheinbar andauernde; in einem Falle blieb dies Autotherapeutische unwirksam.

Galdi und Tarugi untersuchten den Urin bei Epileptikern, und fanden Abnahme der Azidität des Urins während des Anfalls; es scheint, dass in der Periode vor dem epileptischen Anfall die Säure im Blute eine Art Reiz bewirkte, welche die Entladung und den epileptischen Anfall bedingt. Für eine solche Schädigung durch Azidämie scheint auch eine Verminderung der Resistenz der Erythrocyten zu sprechen, welche die Autoren in der Periode vor dem Anfalle regelmässig konstatierten. Diese Resistenz erhöht sich nach dem Anfall zugleich mit einer Vermehrung des Säuregrades des Urins.

Die Autoren machen den Versuch die Ceni'sche Theorie nach ihren Befunden zu interpretieren, resp. ihre Befunde mit dieser Theorie zu vereinigen.

De Buck hat zahlreiche Untersuchungen von Urin, Zerebrospinalflüssigkeit und Blut von Epileptikern angestellt. In zwei Fällen hat er Cholin gefunden, er hält es aber nicht für die Ursache der Krämpfe, sondern als Ausdruck des gesteigerten Zerfalls der Nervensubstanz. Das Serum, wie weitere Untersuchungen zeigten, hat eine hämolysierende Substanz, die durch 36° zerstört wird, aber durch Spuren von Serum reaktiviert werden kann. Das Serum, das für die roten Blutkörperchen desselben Individuums nicht hämolysierend wirkt, ist es für die eines anderen Patienten, und diese hämolysierende Eigenschaft verschwindet nicht bei 56°. Beim Erhitzen auf 56° bemerkte er eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen. Diese spezifische Eigenschaft der roten Blutkörperchen der Epileptiker ist zu erklären durch die Verankerung des Serumhämolysins mit den roten Blutkörperchen, wodurch eine chemische Modification ihrer Konstitution hervorgerufen wird, die eben die geringere Widerstandsfähigkeit bedingt.

De Buck kommt zu dem Schluss, dass im Blute des Epileptikers kreisende Stoffe sich befinden, die zur Kategorie der Cytotoxine gehören, dass aus einem thermolabilen Alexin und einer thermostabilen, sensibilisierenden Substanz besteht. Die tiefen Stoffwechselveränderungen im Organismus der Epileptiker sind, nach seiner Meinung, als secundäre Folgen der Wirkungen des Cytotoxins aufzufassen.

Auch Cololian und Herter haben das Epileptikerserum giftig gefunden.

Cololian nahm eine bestimmte Menge Blutserum von Epileptikern (entnommen in der anfallsfreien Zeit, gerade vor dem Anfalle, unmittelbar nach demselben, und 2 bis 4 Stunden nach ihm) und spritzte es Versuchstieren ein (Mäusen und Kaninchen). Dabei ergab sich, dass das Blutserum in der anfallsfreien Zeit nur wenig giftig war (wechselnde Ergebnisse) ebenso wie das Blutserum, das 2 bis 4 Stunden nach dem Anfall entnommen war. Dagegen ergab

sich, dass das Blut unmittelbar vor und nach dem Anfall sehr giftig wirkte (Krämpfe, Somnolenz, Tod der Versuchstiere). Aus seinen Kontrollversuchen zeigte sich, dass dieselbe Menge Blutserum, das von gesunden Personen stammte, vollkommen unwirksam war. Er konnte selbst feststellen, dass vom giftigsten Blutserum (unmittelbar nach dem Anfall) 5 bis 6 ccm per kg Tier stets hinreichend waren, um das Versuchstier zu töten.

Herter hat einer Reihe von Versuchstieren defibriniertes Blut von 15 Epileptikern injiziert, intravenös mit einer Geschwindigkeit von 5 ccm in einer Minute, soviel Blut bis deutliche Intoxikations-Erscheinungen auftraten: (Pupillenverengerung und klonisch-tonische Krämpfe). Das Blut wurde entnommen kurz vor oder nach den Anfällen oder in den Intervallen. Die Versuche haben ergeben,dass dem Blute des Epileptikers keine grösseren toxischen Wirkungen zuzuschreiben sind, als demjenigen der gesunden Menschen. Trotzdem nimmt er an, dass dem Blute des Epileptikers bestimmte toxische Wirkungen innewohnen, und glaubt, dass die negativen Ergebnisse seiner Versuche auf der Mangelhaftigkeit der angewandten Methoden beruhen. Er schlägt folgende Verbesserungen vor: die Blutinfusion darf nur mit einer Geschwindigkeit von 2 ccm in der Minute geschehen, als Versuchstiere sind Schweine und Affen zu wählen, da bei letzteren keine Gerinnung mit menschlichem Blut eintritt, und die subcutane Injektion anzuwenden.

Roncoroni hat eine grössere Reihe von Versuchen an epileptischen und nicht-epileptischen Personen gemacht und ist dabei zu ungünstigen Resultaten über die Wirkung des von Ceni empfohlenen Serums gelangt. Er gibt am Schlusse seiner Arbeit folgendes Résumé: Das Blutserum von Epileptikern übte, anderen Epileptikern injiziert, in seinen Fällen keine therapeutische Wirkung aus. Auch bewirkte es im Blute Epileptischer und Nichtepileptischer die Bildung einer therapeutisch wirksamen Substanz, welche die Anfälle beseitigt oder an Zahl beschränkt hat.

Sala und Rossi haben das Verfahren von Ceni an 5 Epileptikern nachgeprüft aber unter sorgfältigen Kautelen und unter Vermeidung einiger wesentlicher Fehlerquellen, die den Versuchen Ceni's anhafteten. Die Patienten wurden einige Zeit lang vor den Versuchen überhaupt, jedem therapeutischen Eingriff entzogen; während dieser Zeit mussten sie eine strenge Diät und Lebensweise innehalten, die auch während der Versuche blieb, und es wurden bei ihnen genaue Stoffwechseluntersuchungen angestellt. Es ergab sich nun bei allen Patienten, dass die Einspritzung von Epileptiker-Blutserum teils eigenes, teils fremdes, den Krankheitsverlauf in keiner Weise günstig beeinflussten, und dass auch keine toxischen Erscheinungen, weder vorübergehend, noch dauernd eintraten; der Metabolismus, der nach Ceni durch die Injektion beeinflusst werden soll, zeigte, wie die Stoffwechseluntersuchungen ergaben, keinerlei Veränderungen.

Dass es sich überhaupt um behandlungsfähige und durch die Therapie beeinflussbare Fälle handelte, ergaben die späteren Erfolge einer Bromkur in Verbindung mit galvanischer Polarwirkung.

Gerhartz jr. hat das Verfahren von Ceni an 2 Epileptikern angewendet. Beide litten an erworbener typischer Epilepsie. Sie erlitten beide je 10 Injektionen. Lebensweise und Diät blieben die gleiche. Nach dem Einspritzen des Serums fand sich im kreisenden Blute eine Vermehrung der polynucleären Leukocyten und der Uebergangsformen auf Kosten der kleinen und grossen mononukleären und eosinophilen Zellen. Den günstigsten Erfolg hatte das Serum, das möglichst bald nach einem schweren Anfall entzogenem Blute entnommen wurde, und das von einem anderen Epileptiker herrührte. Ein eingreifender Einfluss auf die Zahl und die Schwere der Anfälle ist nicht ersichtlich gewesen. Doch liess das Verfahren keinerlei Gefahren erkennen, und trotz Aussetzen von Brom traten kleine Vermehrungen der Anfälle, so dass es als Ersatz für das ungern genommene Brom gelten kann. Von besonders günstigem Einfluss auf Psyche und Körpergewicht war nichts zu finden.

Hebold und Bratz haben Tierversuche angestellt. Hunden und Mäusen wurde Blut und Urin von Epileptikern subcutan injiziert. Die Hunde erhielten bis zu 10 ccm, die weissen Mäuse 2 bis 3 ccm. Urin, resp. Blut, wurde dem Kranken kurz vor dem Anfalle oder meist unmittelbar nach demselben oder während einer Serie von Anfällen entnommen. Die Resultate waren negative. Sie konnten keine Giftwirkung nachweisen, so dass sie sich gegen die toxische Genese der Epilepsie aussprechen.

Doch meint Bolten, dass die Versuche von Hebold und Bratz nicht beweisnd sind, und man kann diesen Forschern entgegenhalten: 1. dass sie offenbar mit viel zu niedrigen Mengen arbeiteten, da ja kein einziges Mal das Sterben der Versuchstiere erwähnt wird, sei es mit oder ohne eintretende Krämpfe, und 2. dass die Einspritzung ihrer geringen Menge epileptischen Giftes bei den Versuchstieren gerade Immunität gegen die folgenden Einspritzungen hervorgerufen hat.

Besonders energischen Widerspruch fanden die Untersuchangen Ceni's in Arbeiten von Schuckmann.

Schuckmann herhält sich kritisch zur toxischen Hypothese, die von Ceni aufgestellt wurde. Er weist auf Undeutlichkeiten in Ceni's Bericht hin: ob zur Serumgewinnung andere an den Versuchn nicht beteilgte Epilpetiker, oder ob die zehn Fälle selbst benutzt wurden; wie lange Zeit zwischen dem Aderlass und den Injektionen verstrich, in welchen zeitlichen Abständen die Injektionen gemacht wurden und wie gross die injizierte Serummenge gewesen sind, darüber wird nichts mitgeteilt, ebensowenig über das sonstige diätetische und therapeutische Régime dem die Kranken vor, während und nach der Injektionsperiode unterworfen waren; es wird nur erwähnt, dass alle symptomatischen Heilmittel be-

schränkt oder vollständig aufgehoben wurden. Angaben irgend einer Art, wie sich klinisch diese Zunahme der epileptischen Erscheinungen dokumentierte und worin die Zeichen einer ernstlichen allgemeinen Vergiftung bestanden, werden nicht gemacht. Wenn sich auch nur ein Teil der von Ceni erzielten Erfolge erreichen liesse, würde es schon, nach seiner Meinung, ein grosser therapeutischer Gewinn sein. Er behandelt die Nachprüfungen der Ceni'schen Versuche, und meint, wenn Wende doch eine Reduktion der Krampfanfälle beobachten konnte, so sei es nicht nur auf die Seruminjektionen allein zurückzuführen, sondern auch eine Angewöhnung am bromfreien Zustand.

Zur Ausführung seiner Versuche hat er 12 Kranke der Frauenabteilung ausgewählt, von denen sechs ausschliesslich als Serumlieferanten dienten während di sechs übrigen die Injektionen erhielten.

Er beobachtete keine Zunahme des Körpergewichts, wie es Ceni berichtete, auch keine Veränderung der psychischen Verhaltens. Auch kann er den Seruminjektionen keine krämpfeverhindernde Wirkung zuschreiben, im Gegenteil meint er, dass durch die Injektionen die Neigung zu Krampfanfällen eine gewisse Steigerung erfährt. Keine Temperatursteigerung, auch jede lokale Reaktion blieb aus; seine Tierversuche ergaben dieselben Resultate. Nach diesen Erfahrungen hat er von weiteren Nachprüfungen abgesehen, weil, wie er meint, wenn bereits Effekte, die nach Ceni jedesmal und mit Sicherheit eintreten sollen, mit derselben Sicherheit ausbleiben auf eine Uebereinstimmung der weiteren darauf aufgebauten Versuche noch weniger zu rechnen sei.

Claude, Schmiergeld und Blanchetière setzen sich mit den Anschauungen auseinander die De Buck aus seinen Versuchen gewann, und die darin gipfelten, in den genannten Momenten eine charakteristische Reaktion und damit ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel für die Epilepsie gefunden zu haben. Durch Nachprüfung der De Buck'schen Versuche vermögen sie dessen «spezifische» Epilepsiereaktion zwar zum Teil hervorzurufen, stellen aber fest, dass sie nicht spezifisch ist, sondern auch beim gesunden Menschen, ja selbst beim Tiere vorkommt.

Von den späteren Untersuchungen will ich folgende erwähnen.

Loewe hat die Harnkolloide von Epileptikern untersucht und kam zum Resultate: 1. Im Harne des Epileptikers findet sich eine wechselnde Vermehrung der adialysablen Substanzen von zeitweise ausserordentlicher Höhe. 2. Das Harndialysat des Epileptikers enthält im Anschluss an den epileptischen Anfall, seltener während des Dämmerzustandes, toxische Substanzen. 3. Die Giftwirkung dieser Substanzen besteht in Erscheinungen, welche zuweilen weitgehende Aehnlichkeit mit dem epileptischen Krampfanfall besitzen. Alle als krampferregend bekannten anorganischen Bestandteile des Harns

sind hier durch die Dialyse zum Fortfall gebracht, die allein noch vorhandenen Kolloide sind, soweit sie im normalen Harn vorkommen, nicht als Krampferreger bekannt, es muss also die Kolloidfraktion des Epileptikers pathologische, krampferregende Substanzen enthalten.

Die toxische Wirkung scheint, indessen, vorwiegend an den Harn des auf einen Anfall folgenden Tages gebunden zu sein; da nun eine im Harn auftretende Substanz, wenn man nicht gerade die Niere als ihre Produktionsstätte ansehen will, zum mindesten vorübergehend, einen Bestandteil des Blutes gebildet haben muss, so wäre die nächstfolgende Annahme die, dass die toxische Substanz vor dem Anfall gehäuft im Blute kreist, und dann nach dem Anfall in vermehrter Menge zur Ausscheidung kommt.

Meyer versucht festzustellen, inwieweit in dem Verhalten der Toxicität des Blutes genuiner Epileptiker Unterschiede gegenüber demjenigen von normalen Personen, resp. von nicht genuinen Epileptikern vorhanden sind; ob Erfahrungen, die man mit den adialysablen Substanzen im Urin gemacht hatte, sich auch mit Blut bestätigen und man analoge Krampferscheinungen hervorzurufen imstande ist, weiterhin, ob die Erscheinungen, die auf derartige Injektionen beobachtet werden konnten, verschieden waren, je nachdem das Blut von verschiedenen Arten Epilepsie stammte, z. B. je nachdem es von Fällen von Alkoholepilepsie oder anderen Spätformen herrührte, im Vergleich zu der echten, genuinen Epilepsie.

Das von Epileptikern entnommene Blut wurde defibriniert und möglich rasch nach der Entnahme Meerschweinchen intraperitonal injiziert. Die Menge des injizierten Blutes schwankte je nach der Grösse der Tiere zwischen 10 bis 20 ccm.

Diejenigen Tiere, die nach der Injektion und den Krampferscheinungen am Leben blieben, wurden, gleichviel ob Krämpfe beobachtet wurden oder nicht, nochmals, eventuell ein drittes Mal, mit Anfallsblut behandelt, wobei der Termin der zweiten Injektion stets so gewählt wurde, dass eine Anaphylaxie bei den Versuchstieren noch nicht eingetreten sein konnte. Die Injektion wurde am Vormittag vorgenommen, um eine dauernde Beobachtung im Zeitraum der nächsten 12 Stunden zu ermöglichen.

Bei den, mit Blut von Nichtepileptikern behandelten Tieren, traten nur bei einem Tier krampfartige Erscheinungen auf, auffallend rasch nach der Injektion, und nach sechs weiteren Stunden der Exitus. Bei einem andern Tier, das mit Blut eines Nichtepileptikers behandelt war, trat bereits zwei Stunden nach der Injektion der Tod ein, ohne vorangegangene Krampferscheinungen. Die Sektion der Tiere ergab eine Verletzung des Darmes bei der Injektion. Was nun die mit Anfallsblut behandelten Tiere betrifft, so charakterisieren sich die Anfälle durch klonisch-tonische Muskel-

krämpfe, meist sämtlicher Extremitäten, von verschieden langer Dauer. Bei den Versuchen mit Blut von Spätepileptikern zeigten sich keine typischen Krampferscheinungen.

Uebersehen wir die Versuche, so dürften sie wohl dartun, dass die Annahme einer toxämischen Epilepsie jedenfalls insoweit zu Recht besteht, als in einer grossen Reihe von Fällen das Blut genuiner Epileptiker vornehmlich dann, wenn es im Anfall entnommen wird, bei Tieren Krampferscheinungen ganz bestimmter Art hervorzurufen imstande ist. Die Zahl der positiv ausgefallenen Resultate aus dem Urin, in den Experimenten von Loewe, waren von 50 Fällen 30 d. i. 80 %; im Vergleich hierzu waren bei der Prüfung der Toxicität des Anfallsblutes von 18 Versuchen, 2 negativ d. i. 90%. Es stehen also die Prozentverhältnisse der Toxicitätswerte der Adialsate des Harns mit dem Blute in durchaus günstigem Verhältnis.

Dann hat er auch Versuch angestellt mit den Blutkörperchen und dem Serum. Es erwies sich, dass die toxischen Eigenschaften des Epileptikerblutes dem Serum zuzuschreiben sind.

Auch bringt er folgende Tatsachen vor: jene Abhängigkeit der Wirksamkeit der giftigen Substanzen aus dem Blut von der Zeit, die seit dem letzten Anfall zurücklag.

Preda und Popea, ausgehend von der Hypothese, dass sich unmittelbar nach dem Anfall ein toxisches Antigen albuminoider Natur im Epileptiker-Serum finde, haben 160 Sera untersucht. Im Allgemeinen waren die Ergebnisse der Präcipitin-Untersuchung völlig negativ. In einigen Fällen trat leichte Präcipitierung auf, doch fand sich diese auch bei Seren nichtepileptischer, fiebernder Personen.

Die Versuche mit Injektionen von Epileptikerserum an Hunden und Kaninchen führten zu folgenden Ergebnissen. Alle Tiere zeigten nach der ersten Injektion toxische Erscheinungen. Bei einer zweiten Injektion mit Serum oder Liquor Epileptischer zeigen die Tiere nach 1 bis 2 Minuten Unruhe, Polypnoe, Zittern, Kaubewegungen, Schreien und Fallen auf eine Seite. Diese Erscheinungen dauerten ½ bis 1 Stunde an. Je nachdem das injizierte Serum vor oder nach dem Anfalle entnommen wurde, ist die Schwere dieser Erscheinungen verschieden. Ein Teil der Meerschweinchen starb, nicht aber die, die mit Liquor injiziert wurden. Durch eine zweite Injektion, werden also, die toxischen Erscheinungen wesentlich intensiver, was wohl auf bestimmte Beziehungen zur passiven Anaphylaxie hinweist.

Trevisanello benutzt die Anaphylaxie um zu untersuchen, ob in den organischen Flüssigkeiten von Epileptikern eine spezifisch toxische (epileptogene) Substanz nachweisbar ist.

Er geht von folgenden Betrachtungen aus: Wenn das Blutserum von Epileptikern eine spezifisch-toxische Substanz enthält,

so liegt nahe die Annahme, dass dieselbe auch in der Cerebrospinalflüssigkeit enthalten sei. Das Blutserum von Epileptikern wird somit alle jene besonderen Stoffe (Wasser, Eiweiss, Globulin, Salze usw.) vereinigt enthalten, aus welchen jedes normale Serum zusammengesetzt ist, und nebenbei jene der Epilepsie eigenartige neuro-toxische oder neurocytotoxische Substanz, und ebenso wird die Cerebrospinalflüssigkeit eines Epileptikers alle normalen Bestandteile jeder Cerebrospinalflüssigkeit und ausserdem die gesamte neurocytotoxische Substanz enthalten. Wenn man von dieser Annahme ausgehend, nachdem man ein Tier durch Blutserum von Epileptikern in geeigneter Weise zur Anaphylaxie vorbereitet hat, diesem Tier nicht Blutserum, sondern Cerebrospinalflüssigkeit desselben Tieres einspritzt und eventuell anaphylaktische Erscheinungen beobachtet, so sind diese strikten Beweise nicht auf das Serum (Globuline, Eiweisstoffe usw.), sondern auf die in der Cerebrospinalflüssigkeit sich befindlichen Neurocytotoxine zu beziehen.

Nach Injektionen zuerst von Blutserum eines normalen Individuums und von seiner Cerebrospinalflüssigkeit tritt die anaphylaktische Reaktion nicht auf.

Er hat die Methode von Bresredka angewendet, und entsprechende Versuche gemacht, und kam zu folgenden Resultaten: Wenn bei Tieren zuerst epileptisches Blutserum und nach 8—10—12 Tagen Cerebrospinalflüssigkeit desselben Kranken subdural eingespritzt wird, sa sieht man anaphylaktische Erscheinungen auftreten, bestehend in Tremor, Konvulsionen, Hypothermie und, zuweilen, Exitus.

Dieselben Erscheinungen beobachtete er, wenn er zuerst die Cerebrospinalflüssigkeit und dann das Serum einspritzte.

Er bemerkte ferner: 1. dass die anaphylaktische Reaktion bei den Tieren rascher eintrat und ausgesprochener war, denen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit der Tiere eingespritzt wurde, bei denen die epileptiscchen Krisen häufiger eintraten und länger dauerten; 2. der Umstand, ob das Blutserum, resp. Cerebrospinalflüssigkeit unmittelbar nach einem epileptischen Anfall, oder in zeitlicher Entfernung von diesem, entnommen wird, scheint keinen Einfluss auf die Modalitäten der anaphylaktischen Reaktionen auszuüben.

Auch Pellacani hat zahlreiche Untersuchungen angestellt, um die toxische Natur des epileptischen Anfalles mittels anaphylaktischer Reaktionen bei Tieren festzustellen, doch ergaben sie stets ein negatives Resultat; daher kommt er zu dem Schlusse, dass die anaphylaktische Reaktion nicht zum Nachweis der spezifischen Toxinalbumine dient, die im pathogenetischen Mechanismus der Epilepsie angenommen worden sind.

Gordon nimmt an, dass die toxischen Elemente eines Epileptikers denen eines anderen Epileptikers entgegenwirken und die

Hirnreizung infolgedessen herabsetzen. Er injizierte daher den Liquor cerebrospinalis eines Epileptikers subcutan dem anderen Epileptiker in Dosen von 3 bis 5 ccm Liquor, zirka 2 Mal in der Woche. In 4 derartigen Fällen sah der Verfasser eine Verminderung der Zahl und Intensität der Anfälle und eine Besserung des dementen Verhaltens der Epileptiker.

H e l d erblickt die Ursache der Epilepsie in spezifischen epileptogenen Hämatoxinen, welche im Blute des Epileptikers kreisen. Er ist der Ansicht, dass es sich bei diesen epileptogenen Giften um pathologische Drüsensekrete handelt. Zur Therapie der Epilepsie verwendet er ein Serum, das durch Behandlung von Kaninchen mit Epileptikerblut gewonnen wird. Von den behandelten Tieren wird Serum und Drüsensubstanz verwendet, welche dem epleptischen Patienten durch subcutane Injektion oder auch per os beigebracht werden. In 70 % von 400 Fällen habe er weitgehende Besserung erzielt, darunter bei 18 % Aussetzen der Anfälle durch mehrere Jahre hindurch.

Auf Grund der hier besprochenen Tatsachen und der meist positiven Ergebnisse der Eperimentatoren, glaube ich, dass die Annahme im Blute der Epileptiker kreisender Substanzen mit toxischen Eigenschaften heute als berechtigt anzuerkennen ist; indessen sind wir von der Lösung der Frage, w o jene toxisch-wirksamen Substanzen im Organismus gebildet werden, zur Zeit doch noch sehr entfernt. Als nächstes Ziel muss ins Auge gefasst werden, den Begriff der toxämischen Epilepsie durch besondere für das toxische Substrat charakteristische physiologische Eigenschaften zu erhärten.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. R. B i n g für die gütige Ueberweisung der Arbeit, sowie für das der Arbeit entgegengebrachte rege Interesse meinen herzlichsten Dank zu sagen.

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Bing: Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1924.
2. Binswanger: Pathogenese der Epilepsie I. Münch. med. Wochn. 1922, 1 XIX, S. 1395.
3. Bolten: Pathologie und Therapie der Epilepsie. Monatsschr. für Psych. und Neur. 1913, XXX III.
4. De Buck: Pathogenèse et diagnostic de l'épilepsie. Ref. Centralblatt für Nervenheilk. 1909, S. 847.
5. Catola: Epilessia e sieroterapia. Ref. Centr. f. Nervenheil. 1904, S. 731.
6. Ceni: Ueber ein neues Symptom der Epilepsie. Centrbl. f. Nerv. 1900, S. 606.
7. „ Influenza del sangue degli epilettici sullo sviluppo embrionale. Neurol. Centrbl. 1900, S. 958.
8. „ Neue therapeutische und toxische Eigenschaften des Blutserums der Epileptiker. C. f. N. 1902, S. 168.
9. „ Spezifische Autocytotoxine und Antiautocytotoxine im Blute des Epileptikers. Neur. Cnb. 1903, S. 338.
10. „ Ueber das Wesen und die Spezifität der im Blutserum der Epileptiker enthaltenen toxischen Stoffe. C. f. N. 1905, S. 213.
11. „ Ueber einige Charaktere spezifischer Antitoxine im Blutserum der Epileptiker. C. f. N. 1905, S. 372.
12. Claude et Schmiergeld: La résistance globulaire et le pouvoir hémolytique du sérum chez l'épileptique. Ref. C. f. N. 1908, S. 879.
13. Cololian: La toxicité du sang dans l'épilepsie. Neur. Cnbl. 1899. S. 602.
14. Curneo: Esame critico delle recerche sull' autointossicarione ammoniacale nell' epilessia. Zeitschr. f. d. Neur. und Psych. 1914, VIII.
15. Donath: Die Bedeutung des Cholins in der Epilepsie. Deutsche Ztschr. f. Neuhkde. 1904, XXVII.
16. Ebstein und Schwalbe: Handbuch der praktischen Medizin.
1. Ferranini: Autointossiciazioni ed epilessia. N. C. 1899, S. 603.
18. De Fleury: L'épilepsie toxalimentaire. Münch. med. Woch. 1900, S. 306.
19. Galdi und Tarugi: Ueber Beziehungen zwischen Urinazid. und Epilep. M. m. W. 1904, S .1891.
20. Di Gaspero: Ueber das Verhalten der Leukocyten bei Epileptikern. C. N. 1919, S. 344.

21. Gerhartz jr.: Zur Blutbehandlung der Epilepsie. N. C. 1904, S. 835.
22. Guidi Guido: Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'épilepsie. Ref. M. f. P. N. XXXIII 1913, S. 128.
23. Gordon: The cerebrospinal fluin and a special method of treatment of essential epilepsy. Ref. Z. f. d. g. N. P. 1918, XV S. 323.
24. Haig: Further observations on the excretion of uric acid in Epilepsy. Ref. N. C. 1896, S. 892.
25. Herbold und Bratz: Die Rolle der Autointoxikation in der Epilepsie. N. C. 1902, S. 818.
26. Held: Die neue Serumtherapie der Epilepsie. Berlin. kl. Wochenschr. 1920, 1 VII, S. 130.
27. Herter: Notes on the toxic properties of the blood in epilepsy. Ref. N. C. 1900, S. 267.
28. Hoppe: Die Bedeutung der Stoffwechseluntersuchungen für die Behandlung der Epilepsie. C. f. N. 1908, S. 758.
29. Kauffmann: Zur Pathologie der Epilepsie. M. m. W. 1908 XLV, N. C. 1909.
30. Krainsky: Pathogénie et traitement de l'épilepsie. N. C. 1902, S. 16.
31. Levandovsky: Handbuch der Neurologie. 1914. Bd. 5.
32. Loewe: Untersuchungen über die Harnkolloide von Epileptikern. Z. f. d. g. N. P. 1911 VII, S. 73.
33. Marchand: Cit. Lehrbuch der Nervenkrankheiten von Oppenheim. 1913.
34. Masoin: Nouvelles recherches chimiques sur l'épilepsie. Ref. C. f. N. 1906, S. 620.
35. Mazzei: Anwendung der Serumtherapie nach Ceni. M. m. W. 1904, S. 1403.
36. Meyer: Zur Frage der Toxicität des Blutes genuiner Epileptiker. M. f. P. N. 1912 XXXI, S. 56.
37. Moore: The Autointoxications of Epilepsy. N. C. 1911, S. 604.
38. Oppenheim: Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1913.
39. Pellacani: Ricerche sulla reazione dell' anafilassi in relazione alle ipotesi tossiche dell' Epilessia. Ref. N. C. 1920, S. 335.
40. Preda und Popea: Recherches expérimentales sur le sérum des épileptiques. Ref. Z. f. q. N. P. VIII 1914, S. 411.
41. Rohde: Stoffwechselversuche an Epileptikern. Z. f. g. N. P. III 1910, S. 588.
42. Roncoroni: Rapporto tra accesi epilettici ed autointossicazione. N. C. 1901, S. 405.
43. „ La sieroterapia dell' epilessia. Ref. C. f. N. 1903, S. 704.
44. Sala und Rossi: Zur Frage über einige angebliche toxische und therapeutische Eigenschaften des Epilep. serum. N. C. 1903, S. 850.

45. **Schuckmann:** Kritisches und Experimentales zur Toxinhypothese der Epilepsie. M. f. P. N. 1906 XIX, S. 332.

46. **Tintemann:** Zur Stoffwechselpathologie der Epilepsie. Z. f. g. N. P. III 1910, S. 528.

47. **Trevisanello:** Untersuchungen über das Blutserum und die Cerebrosp. fl. von Epilep.. Cnbl. für Bakteriol. 1913, Bd. 39, I Abt., S. 163.

48. **Weber:** Neuere Anschauungen über die Bedeutung der Autointoxikation bei der Epilepsie. M. m. W. 1898, S. 818.

49. **Wende:** Erfahrungen über die Blutserumbehandlung der Epilepsie. Inaug. Diss. Leipzig 1902.

50. **Voisin et Person:** Recherches su la toxicité urinaire chez les épileptiques. Ref. N. C. 1894, S. 204.

ABKÜRZUNGEN:

C. f. N. = Centralblatt für Nervenheilkunde.

M. f. P. N. = Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie.

Z. f. d. g. N. P. = Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie.

M. m. W. = Münchener medizinische Wochenschrift.

N. C. = Neurologisches Centralblatt.